

BIODEGRADABLE IN-SITU FORMING IMPLANTS

Publication number: JP4503163 (T)

Publication date: 1992-06-11

Inventor(s): DAN RICHAADO ERU, ; INGURITSUSHU JEIMUSU PII, ; KAUSAA DONARUDO AARU, ; BANDAABIRUTO DEIBITSUDO PII

Applicant(s): ATORITSUKUSU LAB INC

Classification:






- international: ***A61F2/00; A61K47/34; A61K9/00; A61K9/22; A61L15/44; A61L24/00; A61L24/04; A61L24/06; A61L26/00; A61L27/00; A61L27/16; A61L27/18; A61L27/26; A61L27/34; A61L27/54; A61L27/58; A61F2/02; A61F2/30; A61F2/00; A61K47/34; A61K9/00; A61K9/22; A61L15/16; A61L24/00; A61L26/00; A61L27/00; A61F2/02; A61F2/30; (IPC1-7): A61F2/00; A61L27/00***

- European: ***A61K47/34; A61K9/00M5D; A61L15/44; A61L24/00H2; A61L24/00H6; A61L24/00H9; A61L24/04R; A61L24/06; A61L26/00B4; A61L26/00H2; A61L26/00H6; A61L26/00H9; A61L27/16; A61L27/18; A61L27/26; A61L27/34; A61L27/54; A61L27/58; A61L26/00B4; A61L26/00B4; A61L27/18; A61L27/18***

Application number: JP19890511223 19890927

Priority number(s): US19880252645 19881003

Also published as:

 JP2992046 (B2)
 WO9003768 (A1)
 ZA8907511 (A)
 US4938763 (A)
 NO2005021 (I1)

[more >>](#)

Abstract not available for **JP 4503163 (T)**

.....
 Data supplied from the ***espacenet*** database — Worldwide

⑫ 公表特許公報(A)

平4-503163

⑬ 公表 平成4年(1992)6月11日

⑭ Int. Cl.³
A 61 L 27/00
A 61 F 2/00

識別記号

U

庁内整理番号

7038-4C
7038-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 1(2)

(全 16 頁)

⑮ 発明の名称 生成分解性、原位置形成用インプラント及びその製造方法

⑯ 特 願 平1-511223

⑰ 出 願 平1(1989)9月27日

⑱ 翻訳文提出日 平3(1991)4月2日

⑲ 国際出願 PCT/US89/04239

⑳ 国際公開番号 WO90/03768

㉑ 国際公開日 平2(1990)4月19日

優先権主張 ㉒ 1988年10月3日 ㉓ 米国(US) ㉔ 252,645

㉕ 発明者 ダン、リチャード・エル アメリカ合衆国コロラド州80524、フォート・コリンズ、キツチエル・ドライブ5021

㉖ 出 願 人 サウザン・リサーチ・インスチ アメリカ合衆国アラバマ州35205、バーミングハム、ナインス・アベニュー・サウス 2000

㉗ 代理人 弁護士 ウォーレン・ジー・シミオール

㉘ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), B R, C H(広域特許), D E, D E(広域特許), D K, F R(広域特許), G B, G B(広域特許), I T(広域特許), J P, K P, K R, L U(広域特許), N L, N L(広域特許), N O, S E, S E(広域特許)

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. (a) 生物適合性溶媒に非反応性ポリマーを溶解させて液体を生成する工程;
(b) 前記液体を生体内に配置する工程; および
(c) 前記生物適合性溶媒を消散させて、固体インプラントを形成させる工程からなることを特徴とする、生体内原位置にインプラントを形成する方法。
2. 前記ポリマーは、本質的にポリアクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリカーボネート、ポリヒドロキシブチラート、ポリ修酸アルキレン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリウレタン、ポリアセテート、ポリケタノール、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシバレラート、ポリコハク酸アルキレン、ポリマレイン酸、ポリアミノ酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン・グリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、およびポリオルトエステル、およびそれらの共重合体、ターポリマー、および混合体からなる群から選択する請求の範囲第1項記載の方法。
3. 前記ポリマーは、本質的にポリアクチド、ポリ

カプロラクトンおよびそれらとグリコリドとの共重合体からなる群が選択する請求の範囲第1項記載の方法。

4. 前記溶媒は、本質的にN-メチル-2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸および1-ドデルアザシクロヘプタン-2-ワンおよびそれらの混合物からなる群から選択する請求の範囲第1項記載の方法。
5. 前記溶媒は、本質的にN-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチル・スルホキシドおよびアセトン、およびそれらの混合物からなる群から選択する請求の範囲第1項記載の方法。
6. 前記ポリマーが生物分解性である請求の範囲第1項記載の方法。
7. さらに、前記液体に有効量の生物活性剤を添加して、生物分解時に拡散および/または浸食によって前記生物活性剤を放出するインプラントを提供する工程からなる請求の範囲第1項記載の方法。
8. さらに、前記液体を針を介して生体内原位置に吐出さす工程からなる請求の範囲第1項記載の方

法。

9. 前記溶媒は、前記ポリマーを溶解することができる第一の溶媒と前記ポリマーを溶解することができない第二の溶媒を有する二成分型溶媒からなり、前記第一および第二の溶媒は前記ポリマーが可溶性であるような割合で前記混合体に存在し、従って前記ポリマーは前記液体の前記動物生体内への配置の際に前記液体から析出し、それによって前記第一の溶媒に対する前記第二の溶媒の割合の増大をもたらす請求の範囲第1項の記載の方法。
10. 前記ポリマーがラクチド・ポリマーであり、前記第二の溶媒は本質的に水、エタノールおよびプロピレングリコールからなる群から選択する請求の範囲第1項記載の方法。
11. (a) 液体の生物分解性ポリマーを生体内に配置する工程；および
(b) 前記ポリマーを生体内原位置で硬化させてインプラントを形成する工程からなることを特徴とする生体内原位置にインプラントを形成する方法。
12. 前記液体ポリマーがアクリルエステル末端プレポリマーであって、該プレポリマーに該プレポリマーの配置前に硬化剤を添加し、該プレポリマーを原位置で硬化させる請求の範囲第1項記載の

方法。

13. さらに、D L-ラクチドとε-カプロラクトンとの共重合によって前記プレポリマーを合成する工程からなる請求の範囲第12項記載の方法。
14. さらに、L-ラクチドとε-カプロラクトンとの共重合によって前記プレポリマーを合成する工程からなる請求の範囲第12項記載の方法。
15. (a) 有効量の液体アクリル・エステル末端、生物分解性プレポリマーと硬化剤とを一緒に混合して液状の混合物を生成する工程；および
(b) 該混合物が液状である間に該混合物を体内に送出して、前記プレポリマーを硬化させて固体インプラントを形成させる工程、からなることを特徴とする、体内原位置に固体インプラントを形成する方法。
16. さらに、ポリオール末端プレポリマーを転化させることによって、前記液体のアクリル・エステル末端プレポリマーを生成させる工程からなる請求の範囲第15項記載の方法。
17. さらに、D L-ラクチドとε-カプロラクトンとをポリオール開始剤で共重合させることによって前記ポリオール末端プレポリマーを形成する工程からなる請求の範囲第16項記載の方法。
18. さらに、前記共重合工程に触媒を添加させる工

程からなる請求の範囲第17項記載の方法。

19. 前記触媒がオクト酸第一スズである請求の範囲第18項記載の方法。
20. 前記触媒が塩化第一スズである請求の範囲第18項記載の方法。
21. さらに、ポリオール開始剤でのL-ラクチドとε-カプロラクTONの共重合によって前記ポリオール末端プレポリマーを形成させる工程からなる請求の範囲第16項記載の方法。
22. さらに、前記共重合工程に触媒を添加する工程からなる請求の範囲第21項記載の方法。
23. 前記触媒がオクト酸第一スズである請求の範囲第22項記載の方法。
24. 前記触媒が塩化第一スズである請求の範囲第22項記載の方法。
25. 前記硬化剤がアゾビスイソブチロニトリルである請求の範囲第15項記載の方法。
26. 前記硬化剤が過酸化ベンゾイルである請求の範囲第15項記載の方法。
27. さらに、前記プレポリマーおよび硬化剤の混合物に生物活性剤を添加して、硬化時に、生物分解の際に拡散又は浸食によって前記生物活性剤を放出する生物分解性インプラントを提供する工程からなる請求の範囲第15項記載の方法。

28. 前記送出工程が、注射器および注射針によって前記混合物を前記体内に注入することからなる請求の範囲第15項記載の方法。

29. 請求の範囲第1項記載の方法によって生成された生体用生物分解性インプラント。
30. 請求の範囲第11項記載の方法によって生成された生体用生物分解性インプラント。
31. 請求の範囲第15項記載の方法によって生成された生体用生物分解性インプラント。
32. 生物分解性インプラントを形成するために、体内に配置された際に消散することができる生物適合性溶媒内に溶解された有効量の非反応性、生物適合性ポリマーからなることを特徴とする生体内原位置に生物分解性インプラントを形成する組成物。
33. 前記ポリマーは、本質的にポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリカーボネート、ポリヒドロキシブチラート、ポリ修酸アルキレン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリウレタン、ポリアセテート、ポリケタール、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシバレレート、ポリコハク酸アルキレン、ポリマレイン酸、ポリアミノ酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチ

- レン・グリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、およびポリオルトエステル、およびそれらの共重合体、ターポリマー、および混合体からなる群から選択する請求の範囲第32項記載の組成物。
34. 前記ポリマーは、本質的にポリラクチド、ポリカプロラクトンおよびそれらとグリコリドとの共重合体からなる群が選択する請求の範囲第32項記載の組成物。
35. 前記溶媒は、本質的にN-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-ワンおよびそれらの混合物からなる群から選択する請求の範囲第32項記載の組成物。
36. 前記溶媒は、本質的にN-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチル・スルホキシドおよびアセトン、およびそれらの混合物からなる群から選択する請求の範囲第32項記載の組成物。
37. さらに、有効量の生物活性剤からなる請求の範囲第32項記載の組成物。
38. 有効量の硬化剤の添加時に、硬化して生物分解性インプラントになることができる液体のアクリル・エステル末端プレポリマーからなることを特徴とする体内原位置において硬化して生物分解性インプラントを生成することができるプレポリマーを生成する組成物。
39. 前記液体のアクリル・エステル末端プレポリマーは、ポリオール末端プレポリマーの転化生成物である請求の範囲第38項記載の組成物。
40. 前記ポリオール末端プレポリマーは、DL-ラクチドとε-カプロラクトンのポリオール開始剤での共重合生成物である請求の範囲第39項の組成物。
41. 前記ポリオール末端プレポリマーは、L-ラクチドとε-カプロラクトンのポリオール開始剤での共重合生成物である請求の範囲第39項記載の組成物。
42. 前記硬化剤がアゾビスイソブチロニトリルである請求の範囲第38項記載の組成物。
43. 前記硬化剤が過酸化ベンゾイルである請求の範囲第38項記載の組成物。
44. さらに、有効量の生物活性剤からなる請求の範囲第38項記載の組成物。
45. 生物適合性溶媒と該溶媒内に溶解された有効量

の生物適合性ポリマーからなり、前記溶媒が前記ポリマーを溶解する第1の溶媒と該ポリマーを溶解しない第2の溶媒からなり、該第1および第2の溶媒が、前記ポリマーは該溶媒内で可溶性であるが動物の体内に存在する前記第2の溶媒の量の増加時に該溶媒から析出するような割合で存在することを特徴とする、動物内原位置に生物分解性インプラントを形成する組成物。

明 細 書

生成分解性、原位置形成用インプラント及びその製造方法

技 術 分 野

この発明は、生物分解性ポリマーを製造する方法及び組成物に関し、特に注射可能で体内原位置形成用の固体生物分解性インプラント（移植片）に関する。

背 景 技 術

生物分解性ポリマーは長年に渡り医療用に使用されてきた。例えば、縫合糸、外科用クリップ、ステープル、移植片、および薬剤送出系用に用いられてきた。これら生物分解性ポリマーの大部分は、グリコリド、ラクチド、ε-カプロラクトン、およびそれらの共重合体を主成分とした熱可塑性材料であった。代表的な例は、シュミット（Schmitt）による米国特許第3,297,033号に記載されたポリグリコリド縫合糸、シュナイダー（Schneider）の米国特許第3,636,956号に記載されたポリ（L-ラクチド-コ-グリコリド）縫合糸、カプラン（Kaplan）らの米国特許第4,523,591号に記

載されたポリ(ラーラクチド-コーグリコリド)外科用クリップおよび縫合糸、およびボスウェル(Boswell)らの米国特許第3,773,919号、ヨレズ(Yolles)の米国特許第3,887,699号、シュミット(Schmitt)の米国特許第4,155,992号、ピット(Pitt)らの米国特許第4,379,138号、およびシャラバイ(Shalaby)らの米国特許第4,130,639号および第4,186,189号に記載された薬剤放出系である。

これらの特許に記載されている生物分解性ポリマーは全て熱可塑性材料である。従って、それらは加熱して、繊維、クリップ、ステープル、ピン、フィルム、等のような種々の形状に成形することができる。融点以上に加熱されたときだけ、これらのポリマーは液体になる。普通の使用中は、それらは固体である。

熱硬化性生物分解性ポリマーも、これまでに医療用に使用することが記載されてきた。これらのポリマーは、高温で溶融しない、又は流動性液体を生成しない高分子量材料をもたらし橋かけ反応によって生成されてきた。これら材料の代表的な例は、ホステッター(Hostettler)による米国特許第2,933,477号およびホステッターらの米国特許第3,186,971号に記載されている橋かけポリウ

レタンである。 ϵ -カプロラクトンおよびラーラクチド又は過酸化剤開始剤により橋かけされたD-ラーラクチドを主成分とした共重合体は、シンクレア(Sinclair)による米国特許第4,045,418号および第4,057,537号に開示された。橋かけカプロラクトン共重合体は、ピット(Pitt)らの米国特許第4,379,138号に記載されているようにビスラクトンを単量体フィードに混合することによって調製されてきた。 ϵ -カプロラクトンと ϵ -バレロラクトンのトリヒドロキシ官能性共重合体は、ピットら(Pitt et al., *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 25:955-966;1987)によって記載されているように、ジイソシアネートと橋かけさせることによって生物分解性ポリマーを与えている。これらのポリマーも橋かけ又は硬化されたときには固体である。

これらの2つのクラスの生物分解性ポリマーは多くの有用な生物医学用途を有するけれども、人間、動物、鳥、魚、および爬虫類の動物のような体内に使用する場合には、2、3の重要な制約がある。これらのポリマーは固体であるために、それらの使用を含む全ての場合に、最初に対外で重合体構造物を成形して、それを体内に挿入する必要があった。例えば、縫合糸、クリップおよびステープルは全て、

使用前に熱可塑性生物分解性ポリマーから成形される。体内に挿入されたとき、それらはそれらが最も必要な空所又は空洞を充てんするよりもむしろ元の形を保持する。

同様に、これらの生物分解性重合体を使用する薬剤放出系も体外で成形しなければならない。かかる場合の薬剤はポリマーの中に混合して、その混合体を移植用の円筒形、円板又は繊維のような形に成形する。かかる固体移植片の場合、薬剤放出装置は切開して体内に挿入しなければならない。これらの切り口はしばしば、必要以上に大きくてかかる移植片や薬剤送出装置を許容するのに患者の不本意を伴う。

これらポリマーの場合における切開を回避する唯一の方法は、ポリマーを小粒子、微細球又はマイクロカプセルとして注入することができる。これらは体内に放出できる薬剤を含む又は含まない。これらの小粒子は体内に注射器で注入することができるけれども、それらは生物分解性移植片の要件を必ずしも満たしていない。それらは粒子であるので、人工器具に必要な構造的一体性を備えた連続的な膜又は固体移植片を形成しない。かなりの流体流があるところの口、歯周ポケット(のう)、目又は腔のような体の空洞部に挿入されるとき、これらの小粒子微細球、又はマイクロカプセルは小さくて不連続性の

ために保持するのが困難である。さらに、これらのポリマーから調製されて体内へ放出する薬剤を含有している微細球やマイクロカプセルは、大量生産が困難の場合があるし、またそれらの貯蔵および注入特性に問題がある。さらに、マイクロカプセルや小粒子の別の大きな制約は、広範囲の外科的関与なしにそれらが可逆性に欠けることである。すなわち、それらの注入後に合併症がある場合には、それらを体内から除去するのが一体移植片の場合よりもかなり、困難になる。

従って、前述の制約を解消するのに有効な生物分解性重合体構造物を提供する方法および組成物の要求がある。

さらに、人工器具および/または制御された放出システムとして使用することができる注入可能で生体内原位位置成形性の生物分解性固体インプラント(移植片)を提供する方法および組成物の要求がある。

また、軟質組織および硬質組織の両方に使用できるべく軟質から硬質に至る範囲の性質を有する移植片を提供できるような方法および組成物の要求がある。

発 明 の 開 示

本発明は、例えば注入器および、注射針を介して液体として投与できるが、投与後短時間で凝結又は硬化する人工移植片（インプラント）および制御された放出、薬剤放出システムとして生物分解性ポリマーの製造および使用に関する。移植片は生物分解性ポリマーおよび2種類のポリマー系である熱可塑性および熱可塑性ポリマー系からなる共重合体から作られるので、生物分解性である。

熱可塑性系は、固体の直鎖、生物分解性ポリマー又は共重合体を非毒性で水混和性の溶媒に溶解させて液体溶液を生成するものである。その重合体溶液は十分な水分が存在する体内に入ると、溶媒がその重合体から消散又は拡散して、固体構造物に凝結又は凝固する重合体を残す。その溶液の配置は、筋肉や脂肪のような軟質組織、骨のような硬質組織、歯周、口、腔、直腸、鼻のような空洞、或いは歯周ポケット（のう）や目の盲のうのようなポケットを含む体内の全ての場合にすることができる。薬剤放出システムに対しては、生物活性剤をポリマー溶液に添加し、そこでそれを溶解させて均一溶液を生成させるか、或いは分散させてポリマー溶液内に薬剤の懸濁系又は分散系を生成させる。ポリマー溶液が体液又は水にさらされると、溶媒はポリマーと薬剤の

混合体から拡散し、水はその混合体中へ拡散し、そこでポリマーを凝結させることによって薬剤をポリマー・マトリックス内の移植片の凝固剤として捕獲又はカプセル化する。次にその薬剤の放出は通常の規則に従って薬剤をポリマー・マトリックス内から拡散又は消散させる。

本発明の別の実施態様、すなわち、生物分解性であって生体内原位置で生成、硬化できる橋かけ性ポリマーの合成からなる熱硬化性系も提供される。熱硬化性系は、溶媒を含まずかつ一般に硬化用触媒を添加してその場所で硬化して固体となる反応性、液体オリゴマー重合体からなる。

熱硬化系に有用な多官能性ポリマーは、最初に多官能性ポリオール開始剤と触媒を使用してD-ラーラクチド又はL-ラーラクチドとε-カプロラクトンとの共重合体を介して合成して、ポリオール末端プレポリマーを生成する。そのポリオール末端プレポリマーは、次にショッテン-バウマン法に類似の方法、すなわちハロゲン化アシルとアルコールとの反応を介してアルコール末端塩化アクリロールでのアシル化によってアクリル・エステルで終わるプレポリマーに転化させる。そのアクリル・エステル末端プレポリマーも、種々の他の方法（限定ではない）、例えばカルボン酸（すなわち、アクリル酸又はメタク

リル酸）とアルコールとの反応、カルボン酸エステル（すなわち、アクリル酸メチル又はメタクリル酸メチル）とアルコールとのエステル交換反応による反応、およびアクリル酸イソシアナートアルキル（すなわち、メタクリル酸イソシアナートエチル）とアルコールとの反応を含む方法で合成される。

アクリル酸液体プレポリマーは、過酸化ベンゾイル又はアゾビスイソブチルニトリルを添加してさらに固体の構造体に硬化させることが望ましい。従って、これらの架橋性ポリマーを利用する移植片の場合には、体内に注入する直前にアクリル末端液体プレポリマーに触媒を添加する。一旦体内に入ると、ポリマーが凝固する十分な分子量が得られるまで橋かけ反応が進行する。液体プレポリマーは注入されたときにそれが配置される空洞又は空所に流入して、凝固する形をとる。この系を利用する薬剤放出のために、非触媒化状態においてその液体ポリマーに生物活性剤を添加する。

熱可塑性系と熱硬化系の両方において、液体添加の利点が得られる。例えば、ポリマーは注射針によって液体状態で体内に注入して、生体内原位置に残って固体の生物分解性移植片構造物を形成する。切開する必要がなく、インプラントはその空洞の形をとる。さらに、注入前にその液体に生物活性剤を添

加することによって薬剤放出ビヒクルを提供することができる。インプラントが一旦形成されると、そのビヒクルは生物活性剤を体内に放出して、生物分解する。用語「生物活性剤」は体に効果を与えることができる薬剤又は他の物質を意味する。

従って、生物分解性ポリマーを生成する方法及び組成物を提供することが本発明の目的である。

また、注入可能で生体内原位置で形成する固体の生物分解性インプラントの生成に有用なポリマーを提供することが本発明の目的である。

さらに、本発明の目的は、生物活性剤の制御放出デリバリー系に使用できるようなインプラントを提供することにある。

さらに本発明の目的は、軟質組織と硬質組織の両方に使用できるようにするため、軟質および弾性から硬質および剛性の範囲の性質を有するインプラントを提供することにある。

図面の簡単な説明

第1図は、アクリル酸塩末端プレポリマーの合成および後続の遊離基開始剤による橋かけを示し；

第2図は、ジオールで開始されたε-カプロラクトンとL-ラーラクチドのランダム共重合体の構造を示し、

第1表は合成された二官能性PLCプレポリマー

の摘要であり；

第2表は合成されたアクリルエステル末端プレポリマーの摘要であり、そして

第3表は硬化の研究の摘要である。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、生物分解性の生体内原位形成インプラント（移植片）および該移植片の製造方法に関する。また、本発明は、体内に注入してそこで固体となりかつ生物活性剤を制御された速度で放出する液体の生物分解性重合体デリベリ系（システム）に関する。2種類の生物分解性重合体系、すなわち生物適合性溶媒に溶解された熱可塑性ポリマーと、溶媒を使用しないで液体である熱硬化性ポリマーを説明する。

A. 熱可塑性系

固体の線状生物分解性ポリマーを生物適合性溶媒に溶解させて液体を生成させ、それを注射針によって投与できる熱可塑性系を提供する。この用途に使用できる生物分解性ポリマーとしては、例えばポリオクタド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノ

ル溶媒としては、例えばN-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-ワンがある。望ましい溶媒は、溶媒と能および相容性の点からN-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシドおよびアセトンである。

種々の溶媒における生物分解性ポリマーの溶解度は、それらの結晶化度、親水性、水素結合性および分子量に依存して変わる。従って、生物分解性ポリマーの全てが同一溶媒に可溶性ではなくて、各ポリマー又は共重合体は最適溶媒をもつ筈である。低分子量のポリマー程、一般に高分子量のポリマーよりも溶媒に容易に溶解する。その結果、各種溶媒に溶解されるポリマーの濃度はポリマーの種類およびその分子量に依存して変わる。逆に言うと、高分子量のポリマー程、極低分子量のポリマーより速く凝固する傾向にある。さらに、高分子量のポリマー程、低分子量の物質よりも高い溶液粘度を与える傾向がある。従って、最適の注入効率のためには、溶媒におけるポリマーの分子量および濃度は制御しなければ

ならない。ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロブチラート、ポリヒドロキシバレーラート、ポリ脂肪酸アルキレン、ポリコハク酸アルキレン、ポリマレイン酸、ポリアミノ酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、および前記物質の共重合体、ターポリマー、又は混合体がある。好適なポリマーは結晶化度が低くて、より疎水性のものである。これらのポリマーおよび共重合体は、水素結合度の高いポリグリコリドおよびキチンのような高結晶性ポリマーよりも生物適合性溶媒に溶解し易い。所望の溶解度パラメーターを有する好適な物質は、溶解度を高める非結晶質領域が多く存在するグリコリドと共に、ポリラクチド、ポリカプロラクトンおよびこれらの共重合体である。

生物分解性ポリマー用溶媒は無毒で水混和性そして生物適合性であることが望ましい。有毒な溶媒は、それを生体に注入するために使用してはならない。また、溶媒は、それが移植の部位で激しい組織の刺激や壊死をもたらさないように生物適合性でなければならない。さらに、溶媒は、それが体液内に迅速に拡散して水をポリマー溶液中に浸透させてそれを凝固させるように水混和性にする必要がある。かか

ばならない。

例えば、乳酸の縮合によって生成された低分子量のポリ乳酸はN-メチル-2-ピロリドン（NMP）に溶解して73重量%溶液を与える、この溶液は23番ゲージの注射針を容易に流通するが、一方DL-ラクチドの付加重合によって生成したより高分子量のポリ（DL-ラクチド）（DL-PLA）はNMPに僅か50重量%で溶解させたとき同一の溶液粘度を与える。高分子量のポリマー溶液は水に入れたとき直ちに凝固する。低分子量のポリマー溶液は、より高濃度であるけれども水に入れたとき極めてゆっくり凝固する。

ゆっくり凝固する傾向のポリマーには、凝固速度を高める溶媒混合体を使用することができる。従って、その混合体の1つの液体成分はポリマーに良好な溶媒であって、別の成分は悪い溶媒又は非溶媒である。その2つの液体は、ポリマーがなお可溶性であるが生理的環境下の水のような非溶媒の最少の増加で析出するような比率で混合させる。必要によっては、その溶媒系はポリマーと水の両方と混和性でなければならない。かかる2元溶媒系の例は、低分子量のDL-PLAにNMPとエタノールの使用である。NMP/ポリマー溶液へのエタノールの添加はその凝固速度を著しく増す。

極めて高濃度の高分子量ポリマーを含有する溶液はしばしばより希薄な溶液よりもゆっくり凝固することになった。高濃度のポリマーはポリマー・マトリックス内からの溶媒の拡散を抑制し、その結果水のマトリックス中への浸透を防ぎ、そこでそれがポリマー連鎖を析出させることができると感じられる。従って、溶媒がポリマー溶液から拡散できて、水が中に浸透してポリマーを凝固させる最適濃度がある。

熱可塑性系の1つのもくろんだ使用において、そのポリマー溶液を注射器に入れ針を通して体内に注入する。一旦所定の場所に入ると、溶媒は消散し、残りのポリマーは凝固して固体構造物が形成される。そのインプラントは機械的な力によって周囲の組織や骨に付着して、その回りの空洞の形をとる。従って、生物分解性ポリマー溶液はコラーゲンのように皮下に注入して組織を形成する又は欠陥部に充てんすることができる。やけどを含む傷の中に注入して深い瘢痕の形成を防ぐこともできる。コラーゲンと異なり、インプラントの分解時間は、選んだポリマーおよびその分子量に依存して数週間から数年に変えることができる。注入自在のポリマー溶液は、骨の欠陥を直したり、水酸化リン灰石栓のような他の固体生物分解性インプラントを骨の隙間に挿入する

ここでの用語「薬剤又は生物活性剤は、限定ではないが体内で局部的又は全身的に作用する生理的又は薬理的に活性な物質を含む。注入可能、生体内原位形成用固体インプラント系と併用される代表的な薬剤および生物活性剤は、限定ではないがペプチド薬剤、タンパク質薬剤、減感剤、抗原、ワクチン、抗感染剤、抗生物質、抗菌物質、抗アレルギー剤、ステロイドの抗炎剤、うっ血除去剤、縮腫剤、コリン抑制剤、交感神経作用剤、鎮静剤、催眠剤、神経興奮剤、トランキライザー、アンドロゲン・ステロイド、エストロゲン、プロゲステロン剤、体液剤、プロスタグランジン、鎮痛剤、けいれん抑制剤、抗マラリア剤、抗ヒスタミン剤、心臓活性剤、非ステロイド系抗炎剤、抗パーキンソン剤、抗高血圧剤、 β -アドレナリン作用抑制剤、栄養剤およびベンゾフェナントリジン・アルカロイドを含む。当業者には、水性環境下で放出できる他の薬剤又は生物活性剤を前記注入可能デリベリ系に利用することができる。また、種々の形態の薬剤や生物活性剤も使用することができる。これらは、限定を意味しないが、体内に注入したときに生物学的に活性化される非装分子、分子複合体、塩類、エーテル、エステル、アミド等を含む。

注入可能な生体内原位形成インプラントに

ときに連続マトリックスを提供するためにも使用できる。さらに注入自在のポリマーは、組織と人工器具の機械的結合又は被包によって組織と組織又は他のインプラントと組織の結合にも使用できる。

熱可塑性系の別の用途は薬剤デリベリ系を提供することである。この用途において、生物活性剤は注入前にポリマー溶液へ添加して、ポリマー／溶媒／生物活性剤の混合体を体内に注入する。場合によっては、薬剤を溶媒に可溶性にし、ポリマーと薬剤の均一溶液を注入に利用することもできる。別の場合には、薬剤を溶媒に不溶性にして、ポリマー溶液における薬剤の懸濁又は分散系にする。この懸濁液又は分散液も体内に注入することができる。いずれの場合にも、溶媒は消散しポリマーは凝固して、固体マトリックス内に薬剤を捕獲する。これらの固体インプラントからの薬剤の放出は、一体構造のポリマー・デバイスから薬剤を放出するのと同じ一般的な法則に従う。薬剤の放出は、インプラントの大きさ及び形状、インプラント内の薬剤の充てん、薬剤および特定のポリマーを含む透過性、ポリマーの分解に左右される。放出のために選んだ生物活性に依存して、前記のパラメーターは、当業者によって必要な速度および放出期間を与えるように調節することができる。

混合される薬剤又は生物活性剤の量は、必要な放出曲線、生物学的作用に必要な薬剤の濃度、および薬剤を治療のために放出しなければならない時間の長さに依存する。注射針を介して注入するための許容できる溶液又は分散液の粘度を除いて、ポリマー溶液に混合される薬剤の量に決定的な上限はない。デリベリ系に混合される薬剤の下限は、単純に治療に必要な薬剤の活性と時間に依存する。

全ての場合に、注入可能なポリマー溶液内に形成された固体インプラントは体内で徐々に分解して本来の組織を成長させ、それが消失する際に嵌入物に代わる。従って、材料を軟質組織の欠陥に注入するとき、その材料はその欠陥を充てんして、成長するコラーゲン組織の骨格を提供する。このコラーゲン組織は徐々に生物分解性ポリマーと置換する。骨のような硬質組織の場合、生物分解性ポリマーは新しい骨細胞の成長を支える。そしてその骨細胞も分解するポリマーと徐々に置換する。薬剤放出系に対して、注入可能系から形成された固体インプラントはそのマトリックス内に含まれた薬剤を制御された速度で薬剤が消耗するまで放出する。薬剤によっては、ポリマーは薬剤が完全に放出された後に分解する。ペプチドやタンパク質のような他の薬剤の場合には、薬剤は、ポリマーがその非拡散性薬剤が体液にさら

される時点まで分解した後だけ完全に放出される。

B. 熱硬化性系

注入自在、生体内原位置形成生物分解性インプラントは適当に機能化した生物分解性ポリマーを架橋することによっても生成することができる。熱硬化性系は、一般に硬化触媒の添加により原位置において硬化して固体を形成する反応性、液体オリゴマー・ポリマーからなる。熱可塑性系について前述した生物分解性ポリマーは全て使用できるが、限定規準はこれらポリマー又は共重合体の低分子量オリゴマーは液体でなければならないこと、およびそれらがプレポリマーの端部に塩化アクリロイルと反応してアクリルエステルを結合したプレポリマーを生成できる官能基をもつ必要があることである。

好適な生物分解性系は、ポリ(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)、又は「DLC」から生成されるものである。これらの材料から生成される低分子量ポリマー又はオリゴマーは室温で流動性液体である。水酸基末端PLCプレポリマーは、DL-ラクチド又はL-ラクチドおよびε-カプロラクトンの、多官能性ポリオール開始剤および触媒での共重合によって合成される。これらプレポリマーの調製に有用な触媒は塩基性又は中性エステル交換(エステル交換反応)触媒が望ましい。ギ酸、酢酸、ラウ

リン酸、ステアリン酸、および安息香酸のような18個までの炭素原子を含有するカルボン酸の金属エステルが普通かかる触媒として使用される。オクト酸第一スズおよび塩化第一スズは、FDAコンプライアンスおよび性能のために望ましい触媒である。

二官能性ポリエステルが望ましい場合には、エチレングリコールのような二官能性連鎖開始剤が使用される。トリメチロールプロパンのような三官能性開始剤は三官能性ポリマー等を生成する。使用した連鎖開始剤の量が得られるポリマー又は共重合体の分子量を決める。連鎖開始剤の高濃度において、1つの二官能性開始剤分子が1つだけのポリマー連鎖を開始させると仮定する。一方、二官能性開始剤の濃度が極めて低いとき、開始剤分子の各々は2つのポリマー連鎖を開始できる。この例において、二官能性開始剤1個当たり1つだけのポリマー連鎖が開始されると仮定した。この仮定はプレポリマーに対する理論的分子量の計算を可能にする。

合成された二官能性PLCプレポリマーのリストを第1表に示す。窒素雰囲気下のフラスコ内で適当量のDL-ラクチド、ε-カプロラクトン、およびエチレングリコールを混合し、155℃の油浴中で加熱してそれらの単量体を融解、混合した。0.03~0.05重量%のSnCl₂の添加によって共重

合反応を触媒した。その反応を一晩行なった。プレポリマーのヒドロキシル数は標準滴定法によって決定した。液体プレポリマーのガードナー・ホルト(Gardner-Holdt)粘度もASTM D 1545に記載の方法によって測定した。最高の分子量(MW=5000)のプレポリマーは室温で固体であった、従ってそのガードナー・ホルト粘度は測定できなかった。

ジオール・プレポリマーは、第2図に示し第2表に要約したように、シヨッテン・パウマンに似た条件下で塩化アクリロイルとの反応を介してアクリル・エステル・結合プレポリマーに転化された。ジオール・プレポリマーをアクリル・エステル・結合プレポリマーに転化する他の方法も用いることができる。

アシル化反応における溶媒としてTHFおよびジクロロメタンを評価した。THFを溶媒として使用したとき、2、3の問題に遭遇した。その反応における副産物として生成したトリエチルアミン・ヒドロクロリドは、反応混合物から濾過によって効率的に除去できなかった程微細になった。トリエチルアミン・ヒドロクロリド(Et₃N・HCl)はアクリル物質の重合をもたらすと報告されている(米国特許第4,405,798号)。2、3の場合に、

Et₃N・HClの全てを除去する試みは失敗し、アクリル・エステル結合プレポリマーは早期にゲル化した。従って、Et₃N・HClの全てを効率的に除去するためには、プレポリマーを水で抽出する必要があった。THFにおいて行なう反応には、最初に真空中でTHFを蒸発させ、油をCH₂Cl₂に再溶解させ、Et₃N・HClを濾別し、次にCH₂Cl₂層を水で抽出することが望ましい。抽出中に安定なエマルジョンがしばしば生じた。アシル化はTHFの代りにCH₂Cl₂中で後で行った。反応混合物からのEt₃N・HClの濾過はこの溶媒を使用することによって極めて容易であることがわかった、そして有機部分は濾過後水で直接抽出することができた。

ジオールおよびアクリルのプレポリマーは共にIRおよび¹H NMR分光法によって検査した。ジオール・プレポリマーのIRスペクトルの目立った特徴は約3510cm⁻¹に中心をもった顕著なO-H範囲である。アシル化の際に、そのO-H範囲の強度は著しい減少し、約1640cm⁻¹に新しい吸光度が現われる。これらの新しい吸光度はアクリル基に伴うC=C範囲に帰する。同様に、アクリル・エステル基の存在は¹H NMRスペクトルで明白であって、ビニル・プロトンに対する特徴的共

鳴は5.9~6.6ppmの範囲にある。

アクリル・プレポリマーおよびジオール・プレポリマーは、次に第3表に要約したように硬化させた。それらのプレポリマーの一般的な硬化方法を記載すると、小ビーカーに入れたアクリル・プレポリマー5.0gに、 CH_2Cl_2 約1ml中の過酸化ベンゾイル(BP)の溶液を添加した。ある場合には、そのBP溶液を添加する前にプレポリマーへ充てん材又はさらに追加のアクリル単量体を添加した。それらの混合物は十分にかくはんした後、小ペトリ皿に注入した。それらのペトリ皿は硬化用の予熱真空炉に入れた。試料のいくつかは真空中ではなくて、空气中で硬化した。これらの試料は第3表に示す。

この熱硬化性系は生物分解性インプラントが必要な所に全て使用できる。例えば、プレポリマーは硬化剤の添加後短時間の間液体のままであるから、液体プレポリマーと硬化剤の混合物は注射器に入れて体内に注入できる。次にその混合物はその場所で凝固することによって切開することなくインプラントを提供する。さらに、薬剤デリバリー系は、注入前にプレポリマーへ生物活性剤を添加することによって提供される。一旦生体内原位置に入ると、その系は硬化して固体になる；そして最終的には、生物分解し、生物活性剤が徐々に放出される。

れたようにポリマーから放出し始めた。透析管に注入された溶液の量は約250 μL 又は約100mgの固体分であった。

透析管は約3,500の分子量カットオフを有するように選択した。この分子量カットオフで、ポリマーから放出されたSaClは管の壁を容器に拡散できたが、固体ポリマーは全て保持された。薬剤/ポリマー・マトリックスを含有する透析管はしばしば取り出して新鮮な受入れ流体のびんに入れた。放出した薬剤を含有する古い受入れ流体はpH2.76と酸性化して、全ての放出薬剤を最小イオンの形の薬剤に転化し、薬剤の濃度を波長237nmで紫外吸収(UV)を測定することによって決定した。次に放出された薬剤の累積塊および累積割合を計算して、時間の関数としてプロットした。薬剤の約60%が最初の日に放出され、2日後に72%、5日後に85%、9日後に90%そして14日後に97%放出された。

実施例2

エトキシジヒドロサングナリン(SaEt)(サングナリンのエタノール・エステル)を実施例1で記載したものと同一のDL-PLAオリゴマー/NMP溶液に添加した。SaEtはポリマー溶液に溶解して薬剤とポリマーの均一溶液を与えた。その溶

実施例の詳細な説明

次の実施例は本発明の代表例として示す。この開示、図面および請求の範囲からこれらおよび他の実施態様がありうることは明白であるから、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

ポリ(DL-乳酸)は乳酸の簡単な重縮合によって調製した。触媒は使用しなかった、そして反応時間を変えて異なる理論分子量をもったポリマーを生成した。これらのポリマーはDL-PLAオリゴマーと呼んだ。ポリマーと溶媒との比68:32を与えるために所定量の固体オリゴマーをNMPに溶解した。塩化サングナリン(SaCl)、特に歯周病原体に抗菌活性をもったベンゾフェナントリジン・アルカロイドをポリマー溶液に添加して全混合体に薬剤の2重量%分散液を与えた。薬剤とポリマー溶液の分散液を次に針のない無菌使い捨て注射器で透析管(直径11.5mm)に注入した。長さ15cm(6in)の透析管の各端部を結節して薬剤/ポリマーの損失を防ぎ、注入材をもった透析管を37℃に保ったpH7のソレンソン(Sorenson)の緩衝液受け入れ流体中に配置した。その受け入れ流体に浸漬すると、薬剤/ポリマーの塊は固体塊に凝固した、そして薬剤は受け入れ流体中でオレンジ赤色によって示さ

液約250 μL を受入れ流体に添加して、実施例1のように薬剤の放出を測定した。SaEtの放出は、その水溶解度が低いためにSaClの場合よりも低かった。最初の日に約45%、2日後に52%、5日後に60%、9日後に70%、そして14日後に80%放出された。

実施例3

固有粘度0.08dL/gおよび理論分子量2,000を有する。ポリ(DL-ラクチド)は、開始剤としてラウリルアルコールそして触媒として塩化第一スズを使用してDL-ラクチドの開環重合によって調製した。次にこのポリマーをNMPに溶解して40重量%のポリマー溶液を得た。NMP中のこのポリマー溶液にSaClを分散させて、その溶液に薬剤1.5重量%の分散液を得た、そして放出速度を実施例1のように測定した。この高分子量ポリマーからの薬剤の放出速度はDL-PLAオリゴマーからより遅かった。1日後に約32%、2日後に40%、5日後に45%、そして15日後に50%放出された。

実施例4

実施例3に記載のものと同一のNMP中DL-PLAのポリマー溶液にSaEtを添加した。1.5重量%の薬剤を有する均一溶液を得た。実施例1と

同一の方法によって測定されたこの溶液からの薬剤の放出は、D L - P L A オリゴマーからよりも著しく遅い S a E t の放出であった。1 日後約 8 %、2 日後 1 4 %、5 日後 2 0 %、9 日後 2 3 %、そして 1 4 日後 2 8 % 放出された。

実施例 5

ポリマー溶液からの薬剤の放出に及ぼす薬剤装てんの影響は、S a C l を N M P 中 4 0 重量 % の D L - P L A に添加することによって実証された。薬剤をポリマー溶液に分散させて、2、7 および 1 4 重量 % の分散液を得た。実施例 1 と同一の方法を用いたこれら混合物からの薬剤の放出は、拡散放出によりマトリックス放出系に対して通常得られるように、薬剤の装てん量が多い程、低い放出速度を与えることを示した。2 % 装てん混合物は 1 日後 6 5 % 放出、2 日後 7 5 %、5 日後 8 8 % の放出をした；7 % 装てん混合物は 1 日後 4 8 % 放出、2 日後 5 2 %、5 日後 8 5 %；そして 1 4 % 装てん混合物は 1 日後 3 8 % 放出、2 日後 4 3 %、そして 5 日後 4 9 % 放出した。

実施例 6

ポリ (D L - ラクトドーコーグリコリド) は、開始剤としてラウリルアルコールそして触媒として塩化第一スズを使用して D L - ラクトドとグリコリド

の混合体の開環重合によって調製した。それらの 2 つの単量体の割合は、最終の共重合体 (D L - P L G) が核磁気共鳴分光光度計法で測定して 2 つの単量体比が 5 0 : 5 0 を有するように調節した。開始剤も 1 5 0 0 ダルトンの理論分子量を有した共重合体を与えるように調節した。その共重合体を N M P に溶解して 7 0 重量 % のポリマー溶液を得た。この溶液に S a C l を添加して、重合体溶液中に薬剤 2 重量 % の分散液を得た。この混合物からの薬剤の放出は実施例 1 で記載した方法によって測定した。この共重合体からの放出速度は、D L - P L A オリゴマー又は D L - P L A 2 0 0 0 分子量の材料からよりも著しく低かった。2 日後に約 7 % の薬剤を放出し、5 日後に 1 0 %、7 日後に 1 2 % そして 1 4 日後に 1 6 % 放出した。

実施例 7

実施例 6 に記載のものと同じの N M P 中の D L - P L G の溶液に S a E t を添加して薬剤 2 重量 % の溶液を得た。この混合物からの薬剤の放出は前述と同一の方法によって測定した。この混合物からの S a E t の放出速度は実施例 6 で記載した S a C l の場合と同一であった。

実施例 8

実施例 6 で記載のものと同じの N M P 中 D L - P L G の溶液に遊離塩基としてテトラサイクリン (T C B) を添加した。その薬剤をポリマー溶液に完全に溶解して、薬剤の 2 . 4 重量 % 溶液を得た。この混合物からの薬剤の放出は、受入れ流体が p H 2 . 7 6 に酸性化しなかったこと及び T C B の濃度を薬剤に適当な波長で U V 吸収によって測定したことを除いて、実施例 1 と類似の方法で測定した。この混合物からの T C B の放出は、同じ共重合体からの S a C l 又は S a E t の場合よりも直線的かつ著しく高い速度であった。1 日後に約 4 4 % の薬剤が放出され、2 日後に 5 4 %、5 日後に 6 8 %、6 日後に 7 3 %、7 日後に 8 0 %、9 日後に 8 7 %、1 2 日後に 9 6 %、そして 1 4 日後に 1 0 0 % 放出された。

実施例 9

塩酸基としてテトラサイクリンを実施例 6 で記載したものと同一の N M P 中 D L - P L G の溶液に添加した。塩の形の薬剤もポリマー溶液に完全に溶解した。この混合物からの薬剤の放出は実施例 8 で説明したように測定した、そして少し遅い速度であることを除いて遊離塩基の場合に類似することがわかった。1 日後に約 3 2 % の薬剤が放出され、2 日後

に 4 0 %、5 日後に 5 7 %、6 日後に 6 4 %、7 日後に 7 5 %、9 日後に 8 2 %、1 2 日後に 9 2 %、そして 1 4 日後に 1 0 0 % 放出された。

実施例 1 0

開始剤としてラウリルアルコールそして触媒として塩化第一スズを使用し、D L - ラクトドの開環重合によって固有粘度 0 . 2 6 d l / g と理論分子量約 1 0 . 0 0 0 ダルトンを有する D L - P L A を調製した。そのポリマーを N M P に溶解して 5 0 重量 % のポリマー溶液を得た。所定量 (1 0 0 μ L) のポリマー溶液をウナギに皮下注射し、組織反応を U S P のネガティブ・プラスチックの場合と比較した。試験部位は、ドレイズ (Draize) 法に従って、注入直後、注入後 1 時間および 6 時間に、そして 1 日後 7 日、1 4 日又は 2 1 日後に犠牲にされるまで局部刺激の徴候を評価した。試験部位における反応は対照の U S P ネガティブ・プラスチックでの反応と同一であった。そのポリマー溶液 (1 0 0 μ L) はビーグル犬の歯抜去によって生じた部位の歯肉下にも投与した。対照部位は塩水溶液を流した。それらの犬は毎日死亡の徴候、薬剤毒性作用、体重および局部歯肉刺激 (炎症) の徴候を検査した。動物は 1 5 日と 2 1 日後に犠牲にされた。対照部位と試験部位との間にははっきりした差異は認められなかった。

実施例 11

固有粘度 0.126 dL/g と分子量約 $10,000$ を有する D L - P L A を N M P に溶解して 50 重量% のポリマー溶液を得た。そのポリマー溶液に S a C l を添加して 2.4 重量% の分散液を得た。この材料を 23 番ゲージの鋭い注射針を装着した 1 cc の使い捨て注射器に装てんし、その材料をグレーハウンド犬の歯周ポケットに注入した。その材料は狭い注射針の先端から容易に流れた。ポリマーは、ポケット（歯のう）内のサルビアおよび流体と接触すると凝固して膜又は固体を形成した。犬は 2 週間に渡って観察し、その間材料塊は歯のう内に残り、歯のうの周囲の組織に付着し、淡いオレンジ色から淡白色へのゆっくり変色した。インプラントを含む歯のうの歯肉のう流体は、この 2 週間の間中ペリオストリップ（これは歯根ポケットの入口に配置して該ポケット（歯のう）内の歯肉のう流体の少量を取り出す小さな紙のストリップである）を使用して試料採取した。収集した流体の体積はペーパー・ストリップのコンダクタンスの変化を測定するペリオトロン（Periotron）を使用して決定される。ペリオトロンは使用前に既知体積の血清で校正する。収集した流体を含有するペーパー・ストリップは次にメタノール中 0.5% （体積）の塩酸溶液で抽出して、

液体クロマトグラフに注入し、そこで既知濃度の同一化合物と比較することによって薬剤の量を決定する。ペーパー・ストリップから抽出した S a C l の量は収集した歯肉のう流体の量によって割って流体中の薬剤の濃度を計算する。この方法で歯周ポケットから歯肉のう流体内の S a C l の濃度は 2 週間の観察中ほとんど一定であることが測定された。歯肉のう流体の S a C l 濃度は 3 日後が $63.2 \mu\text{g/mL}$ 、 7 日後が $80.2 \mu\text{g/mL}$ 、 10 日後が $67.8 \mu\text{g/mL}$ そして 14 日後が $70.5 \mu\text{g/mL}$ であった。

実施例 12

末端がアクリレートのプレポリマーを合成する方法を説明する。添加漏斗、ガス吸入アダプター、機械的かくはんアセンブリ、およびゴム隔膜を備えた炉乾燥をした 500 mL の 3 首丸底フラスコに、窒素雰囲気下で二官能性の水酸基末端プレポリマー 100.0 g と新しく蒸留した T H F（C a F から） 200 mL を添加した。そのフラスコを氷浴で冷却して、乾燥トリエチルアミン 24 mL （ 0.95 当量/当量 O H）を注入器によって添加した。添加用漏斗に T H F 15 mL 中塩化アクリロイル 15.4 g （ 0.95 当量/当量 O H）を装入し、その溶液をかくはんした反応混合体に 1 時間かけて滴下した。

その混合体を一晚かくはんし、室温にした。沈殿した塩酸トリエチルアミンは濾過により除去し、濾液を真空中で蒸発させて淡黄色の油を得た。それは末端がアクリレートのプレポリマーであった。同様の方法で、溶媒として CH_2Cl_2 を用いたアシル化を行った。しかしながら、 0°C における反応時間は 1 時間短縮された、その際反応混合体は 1 時間を要して室温に達した。E t $_3$ N H C l を濾別し、濾液にさらに追加の CH_2Cl_2 （約 800 mL ）を添加した、その濾液は 250 mL 部の水で数回抽出した。その有機層は $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、真空中で油にした。アクリル・プレポリマーのびんを箔で包んで冷蔵庫に貯蔵して早朝の橋かけを防いだ。

第 1 表 合成したジオール・プレポリマーの諸表

試料名	単量体/開始剤のモル比 (エチレンジグリコール=1.0) D L - クチド e - カプロラクトン		純度 (S n C l $_2$) (重量%)	理論 分子重 (M n, ダルトン)	水酸基数 ミリ当量 O H (56.1)/g 理論	ガードナー・ホルト 粘 度 (約, ストークス) (T = 22.2°C)	
	2.4	5.0				100	113
C964-114-1	2.4	5.0	0.03	993	100	113	28.0
C964-121-1	6.1	32.8	0.05	5036	19.7	22.3	固 体
C964-128-1	2.5	5.0	0.03	993	103	113	28.2
C964-135-1	8.0	8.0	0.03	2128	48(est.)	52.7	1375

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-122-1	C964-118-1	1.0	TMPETA ^b 46	82	2.5 94	C964-120及び C964-121より 低ゴム質、 脆い。
C964-122-2	C964-118-1	0.5	TMPETA 46	82	2.5 91	C964-122-1と 同一、より 可とう性。
C964-122-3	C964-118-1	1.0	TMPETA 175	82	2.5 95	非ゴム質、 脆く、 弱い。
C964-122-4	C964-118-1	0.5	TMPETA 175	82	2.5 93	C964-122-3 と同一。

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-123-1	C964-118-1	0.1	TMPETA 46	82	2.5 89	ゴム質、 C964-120及び C964-121より 強く、非可とう性。
C964-123-2	C964-118-1	0.25	TMPETA 46	82	2.5 83	C964-123-1 とは同一、 より脆い。
C964-123-3	C964-118-1	0.1	TMPETA 175	82	2.5 92	非ゴム質、 強い、 脆い。
C964-134-1	C964-132-1	0.05(AlBN) ^c		60 ^d	17	液体 硬化せず。
C964-134-2	C964-132-1	0.10(AlBN)		60 ^d	17	液体 硬化せず。

第2表 合成したアクリル・エステル末端プレポリマーの摘要

ジオール 前駆物質 試料番号	アクリル基の 評価濃度 (ミリ当量/g)	反応条件			所 見
		温度, °C	時間, h	溶媒	
C964-118-1	C964-114-1	1.78	O-RT	17 THF	問題なし、安定。
C964-125-1	C964-114-1	1.78	O-RT	17 THF	ゲル化。室温で1晩Et ₃ N・HCl にさらした。
C964-132-1	C964-123-1	1.84	0	2 THF	検査前に100ppm MEHQの添加。
C964-137-1	C964-128-1	1.84	0	2 Et ₂ O	検査困難。低歩留り。
C964-139-1	C964-136-1	0.81	0	2 THF	ゲル化。冷蔵庫中で1晩 残留Et ₃ N・HClにさらした。
C964-144-1	C964-136-1	0.81	0	1 CH ₂ Cl ₂	問題なし、安定。
C964-146-1	C964-124-1	0.33	0	1 CH ₂ Cl ₂	問題なし、安定。

第3表 硬化研究の摘要

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-120-1	C964-118-1	2.0	無し	82	16 ND ^a	ゴム質、 180°に曲げたとき 破断、弱い。
C964-120-2	C964-118-1	1.0	無し	82	16 83	C964-120-1 より脆くない。
C964-121-1	C964-118-1	2.0	無し	82	16 77	ゴム質、 180°に曲げたとき 破断、弱い。
C964-121-2	C964-118-1	1.0	無し	82	16 80	C964-121-1 より少し強い。
C964-121-3	C964-118-1	0.5	無し	82	16 78	C964-121-2 より少し弾性。
C964-121-4	C964-118-1	0.1	無し	82	16 69	C964-121-3 と同一

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-141-4	C964-137-1	無し	80	1	72	可とう性
C964-141-5	C964-128-1	無し	80			エラストマー
C964-141-6	C964-128-1	無し	80	1	液体	無硬化
C964-141-7	C964-128-1	無し	80	1	液体	無硬化
C964-141-8	C964-128-1	無し	80	1	液体	無硬化
C964-143-1	C964-137-1	Cab-o-Sil	80	1	74	無硬化
		PTG.5.0				
C964-143-2	C964-137-1	Cab-o-Sil	80	1	71	無硬化
		PTG.2.0				
C964-143-3	C964-137-1	L-PLA	80	1	72	無硬化
		(IV=0.8).5.0				
C964-143-4	C964-137-1	L-PLA	80	1	78	無硬化
		(IV=0.8).2.5				

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-134-3	C964-132-1	無し	60 ^d	17	液体	無硬化
C964-134-4	C964-132-1	無し	60 ^d	17	液体	無硬化
C964-134-5	C964-132-1	無し	60 ^d	17	液体	少し濃度化
C964-135-1	C964-132-1	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-2	C964-132-1	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-3	C964-132-1	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-4	C964-132-1	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-5	C964-132-1	無し	80 ^d	17	液体	少し濃度化
C964-135-6	C964-128-1 ^e	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-7	C964-128-1 ^e	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-8	C964-128-1 ^e	無し	80 ^d	17	液体	無硬化

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-135-9	C964-128-1 ^e	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-10	C964-128-1 ^e	無し	80 ^d	17	液体	無硬化
C964-135-11	C964-124-1 ^e	無し	80 ^d	17	ND	無硬化
C964-135-12	C964-124-1 ^e	無し	80 ^d	17	ND	無硬化
C964-135-13	C964-124-1 ^e	無し	80 ^d	17	ND	無硬化
C964-135-14	C964-124-1 ^e	無し	80 ^d	17	ND	無硬化
C964-135-15	C964-124-1 ^e	無し	80 ^d	17	ND	無硬化
C964-141-1	C964-137-1	無し	80	1	66	可とう性
C964-141-2	C964-137-1	無し	80	1	71	エラストマー
C964-141-3	C964-137-1	無し	80	1	72	可とう性

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (°C)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-148-1	C964-144-1	0.5	80	17	液体	無硬化
C964-148-2	C964-144-1	0.10	80	17	液体	無硬化
C964-148-3	C964-144-1	0.25	80	2	66	C964-148-4 及び
						C964-148-6
						はじん性がほぼ同一、 そして両者共
						C964-148-3 及びC964-148
						-5より良好

第3表 硬化研究の摘要(続き)

試料No	アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-148-4	C964-144-1	0.50	無し	80	2	68	C964-148-4 及び C964-148-6 はじん性がほぼ同一、 そして両者共 C964-148-3 及びC964-148 -5より良好

第3表 硬化研究の摘要(続き)

試料No	アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-148-5	C964-144-1	1.00	無し	80	2	67	C964-148-4 及び C964-148-6 は、じん性がほぼ同一、 そして両者共 C964-148-3 及びC964-148 -5より良好。

第3表 硬化研究の摘要(続き)

試料No	アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-148-6	C964-144-1	2.00	無し	80	2	69	C964-148-4 及び C964-148-6 は、じん性がほぼ同一、 そして両者共 C964-148-3 及びC964-148 -5より良好。
C964-149-1	C964-144-1	0.15	無し	80	2	64	
C964-149-2	C964-144-1	0.20	無し	80	2	64	
C964-149-3	C964-144-1	0.25	無し	80	2	66	

第3表 硬化研究の摘要(続き)

試料No	アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨア-A 硬度	所 見
C964-149-4	C964-144-1	0.15	Cab-o-Sil N70-TS 5.0	80	2	ND	試料は多孔質過ぎて、 硬度測定用の平均部 がなかった。
C964-149-5	C964-144-1	0.20	Cab-o-Sil N70-TS 5.0	80	2	ND	試料は多孔質過ぎて、 硬度測定用の平均部 がなかった。
C964-149-6	C964-144-1	0.25	Cab-o-Sil N70-TS 5.0	80	2	ND	試料は多孔質過ぎて、 硬度測定用の平均部 がなかった。
C964-150-1	C964-146-1	0.05	無し	80	17	ND	部分的な硬化。

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨアー-A 硬度	所見	
C964-150-2	C964-146-1	0.10	無し	80	2	72	弾性、 可とう性、 中程度に 強い。
C964-150-3	C964-146-1	0.25	無し	80	2	57	弾性、 可とう性、 中程度に 強い。
C964-150-4	C964-146-1	0.50	無し	80	2	56	弾性、 可とう性、 中程度に 強い。

第3表 硬化研究の摘要(続き)

アクリル プレポリマー 試料No	過酸化 ベンゾイル (重量%)	他の添加物 (重量%)	硬化温度 (℃)	硬化時間 (h)	初シヨアー-A 硬度	所見	
C964-150-5	C964-146-1	1.00	無し	80	2	50	弾性、 可とう性、 中程度に 強い。
C964-150-6	C964-146-1	2.00	無し	80	2	51	弾性、 可とう性、 中程度に 強い。

注 a) 結果を測定しなかった。

b) TPEETA = トリメチロールプロパン・トリエネキシ・トリアクリレート。

c) A1BN = アゾビスイソブチロニトリル。

d) 空気中の大気圧下で硬化。

e) 使用したジオール・プレポリマー

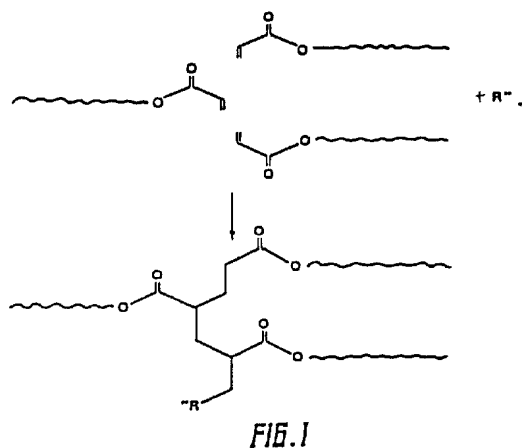
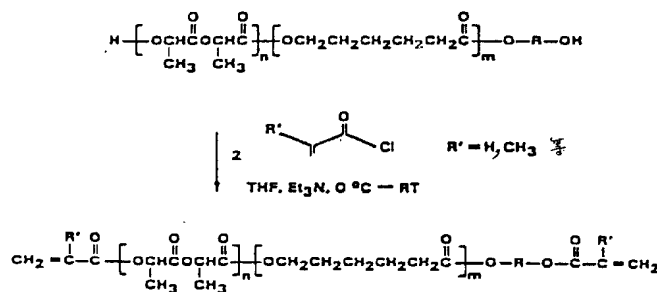


FIG. 1

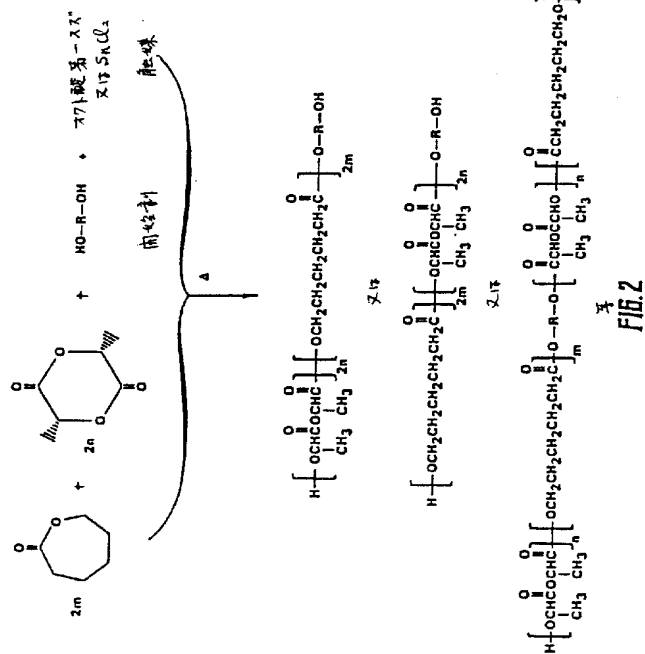


FIG. 2

国際調査報告

International Application No. PCT/US99/06219

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In several classification symbols apply, indicate on "A")
 According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC:
 IPC(3): A61F 2/00; A 61 B 19/00
 U.S. Cl.: 523/113; 600/37

II. FIELDS SEARCHED

Classification System	Minimum Documentation Searched	Classification Symbols
U.S.		600/37; 423/180; 201.1; 228.1; 606/890.1; 891.1; 27; 48; 49; 54; 93; 424/426; 435; 514/900; 128/156; DIG 8; 623/11; 16; 523/113; 525/937

Documentation Searched other than Minimum Documentation
 to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document: " with indication, where appropriate, of the relevant passages "	Relevant to Claim No. 1?
X	US.A, 3,219,527 (GURNEY), 23 NOVEMBER 1965. See column 1 lines 10-13, column 2 lines 23-56, column 4 line 61 to column 5 line 2, column 5 lines 66-72.	1,7
Y	US.A, 3,887,699 (VOLLES), 03 JUNE 1975. See column 3 line 63 to column 5 line 26, column 5 lines 62-66, column 9 lines 27-65.	3-5, 34-36
X	US.A, 4,570,629 (WIDRA), 18 FEBRUARY 1986. See Abstract, column 3 line 20 to column 5 line 68, column 6 line 67 to column 7 line 13, column 7 lines 45-49.	1,2,6,7,11,29,30,32,33,37,45
Y	US.A, 4,677,139 (FEINMANN ET AL.), 30 JUNE 1987. See Figure 7, abstract.	3-5, 8, 34-36
Y	US.A, 4,677,139 (FEINMANN ET AL.), 30 JUNE 1987. See Figure 7, abstract.	8

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance; "E" earlier document but published on or after the international filing date; "L" document which may throw doubts on priority claimed or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified); "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means; "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed.

"T" later document published after the international filing date a priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or details underlying the invention.
 "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step.
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "A" document number of the same patent family.

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
03 January 1990	30 JAN 1990
International Searching Authority	Signature of Authorised Officer
TSA/US	Sharon Rose

Form PCTAB410 issued under (Rev. 11-87)

第1頁の続き

- ⑦発明者 イングリッシュ、ジェイムス・ビー
- ⑦発明者 カウサー、ドナルド・アール
- ⑦発明者 バンダービルト、デイビッド・ビー

- アメリカ合衆国アラバマ州35214、バーミングハム、メリンダ・サークル 2500
- アメリカ合衆国アラバマ州35213、バーミングハム、ラウンド・フォーレスト・ドライブ4657
- アメリカ合衆国ミズリー州63128、セント・ルイス、ムーングロー・ドライブ4467